

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004年6月17日 (17.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/050054 A1

(51) 国際特許分類7: A61K 7/48

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015267

(22) 国際出願日: 2003年11月28日 (28.11.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-350733 2002年12月3日 (03.12.2002) JP

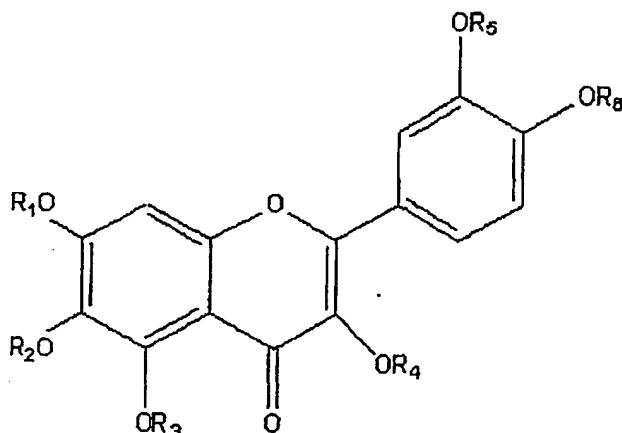
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): ポーラ化成工業株式会社 (POLA CHEMICAL INDUSTRIES INC.) [JP/JP]; 〒420-0914 静岡県 静岡市 弥生町 6番48号 Shizuoka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 多田 明弘 (TADA,Akihiro) [JP/JP]; 〒244-0812 神奈川県 横浜市 戸塚区 柏尾町 560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 金丸 晶子 (KANAMARU,Akiko) [JP/JP]; 〒244-0812 神奈川県 横浜市 戸塚区 柏尾町 560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 佐伯 夕子 (SAEKI,Yuko) [JP/JP]; 〒244-0812 神奈川県 横浜市 戸塚区 柏尾町 560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP).

(54) Title: DENDRITE ELONGATION INHIBITOR FOR MELANOCYTE AND SKIN PREPARATION FOR EXTERNAL USE CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤及びそれを含有する皮膚外用剤



(1)

(57) Abstract: A dendrite elongation inhibitor for melanocytes which comprises a compound represented by the following general formula (1) and/or a salt thereof; and a skin preparation for external use which contains the compound or salt as an active ingredient. General formula (1) (In the formula, R<sub>1</sub> to R<sub>6</sub> each independently represents hydrogen or C<sub>1-4</sub> alkyl.)

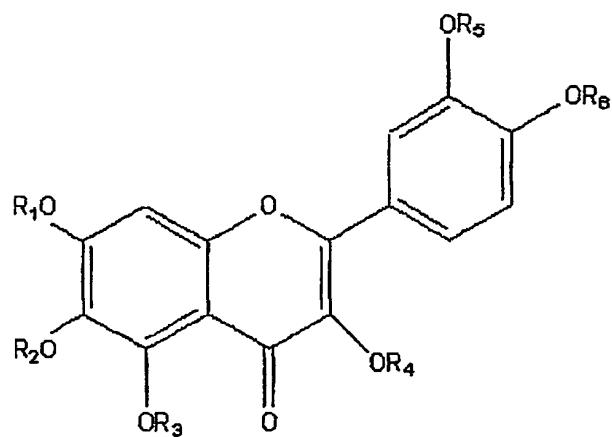
WO 2004/050054 A1

[統葉有]



## (57) 要約:

本発明は、下記一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩からなるメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤及びそれを有効成分とする皮膚外用剤である。



一般式（1）（但し、式中R<sub>1</sub>～R<sub>6</sub>はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）

## 明細書

## メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤及びそれを含有する皮膚外用剤

## 技術分野

本発明は、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤及びそれを有効成分とする皮膚外用剤に関する。

## 背景技術

肌を白く美しく保つことは、多くの女性が願うことであり、この為多くの美白化粧料が開発されている。例えば、アスコルビン酸やその誘導体、コウジ酸やその誘導体、トラネキサム酸やその誘導体、ハイドロキノン配糖体などを含有する化粧料が例示できる。しかしながら、これらの多くはチロシナーゼを阻害し、メラニンの生合成を阻害する作用を機序とするものであり、自ずとその効果には限度があると言わざるを得なかつた。即ち、これらの成分を有効成分とする美白化粧料においては、メラニン産生の異常亢進に起因するシミ、そばかす、色黒などの症状に對しては有効であつても、メラニン産生量があまり寄与しない色素異常に對しては今ひとつ効果と言わざるを得ない面があつた。言い換れば、チロシナーゼ阻害剤では有効ではない、或いは、有効性の低い色素異常症が存在し、その様な色素異常症を改善するような手段の開発が求められていた。

一方、メラニン産生量があまり寄与しない、色素異常としては、例えば、メラノサイトのデンドライトからのメラニン顆粒の移動亢進に起因するものが挙げられる。この様な、色素異常に關しては、メラノサイトがメラニン顆粒を移動させる時に伸長させるデンドライトの伸長を抑制することが考えられるが、この様なメカニズムを機序とする美白剤は、そう多くは知られていない。即ち、この様なメカニズムを機序とする、美白剤の開発が望まれているといえる。

本発明者らが、一般式(1)で表される化合物であるセンタウレイジン(Centaureidin; 5, 7-ジヒドロキシ-3, 6-ジメトキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)-4H-1-ベンゾピラン-4-オン；以下、「化合物1」ということがある。)を見出した基源植物である、セイヨウノコギリソウについては、そのエキスが化粧料用の保湿剤として有益なこと(特開平02-172907)、化粧料に於いてコウジ酸の安定化に有益であること(特開平07-17848)、チロシナーゼを阻害する作用を有すること(特開平08-104646)、活性酸素を消去する作用を有すること(特開平11-246336)、 $\alpha$ -MSHを阻害する作用を有すること(特開平11-349435)等が既に知られているが、メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制することも、かかる作用により、通常のチロシナーゼ阻害作用に起因するメラニン産生抑制剤が有効ではない、或いは、あまり効果を奏さない色素異常症の改善に有用であることも全く知られていなかった。

又、センタウレイジン等の一般式(1)で表される化合物については、以下のことが既に知られている。

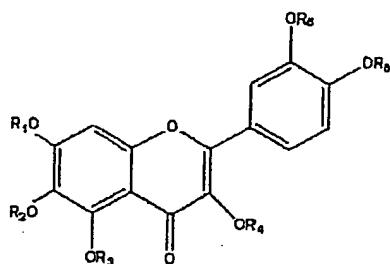
- 1) ヨモギ属の植物に含まれ、アレルギー性疾患の治療に有用であること。(WO 2002041909)
- 2) 抗癌作用を有すること。(US 493540)
- 3) ヤグルマギク属の植物に含まれていること。(Flamini Guido et. al., *Phytochemistry*, 58(8), 1229-1233, 2001)

しかしながら、かかる物質が、キク科セイヨウノコギリソウ(*Achillea millefolium* L.)に含有されていることも全く知られていなかったし、メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制することも、かかる作用により、通常のチロシナーゼ阻害作用に起因するメラニン産生抑制剤が有効ではない、或いは、あまり効果を奏さない色素異常症の改善に有用であることも全く知られていなかった。

本発明は、この様な状況下為されたものであり、メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制し、かかる作用により、通常のチロシナーゼ阻害作用に起因するメラニン產生抑制剤が有効ではない、或いは、あまり効果を奏さない色素異常症の改善に有用な成分を提供することを課題とする。

本発明者らは、この様な状況に鑑みて、メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制し、かかる作用により、通常のチロシナーゼ阻害作用に起因するメラニン產生抑制剤が有効ではない、或いは、あまり効果を奏さない色素異常症の改善に有用な成分を求めて鋭意研究努力を重ねた結果、キク科セイヨウノコギリソウに含まれる一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩がかかる作用を有していることを見出し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は以下に示す技術に関するものである。

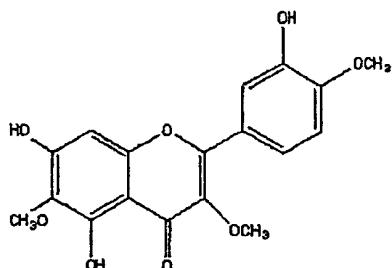
（1）下記一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩からなるメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤。



一般式（1）

（但し、式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～4個のアルキル基を表す。）

（2）一般式（1）で表される化合物が下記式で表されるセンタウレイジン（Centaureidin）であることを特徴とする、請求項1に記載のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤。



センタウレイジン

(3) (1) 又は (2) に記載のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤を有効成分として含有する、メラノサイトのデンドライト伸長抑制用の皮膚外用剤。

(4) チロシナーゼ阻害剤の効果が充分ではない色素異常の改善用に用いることを特徴とする、(3) に記載のメラノサイトのデンドライト伸長抑制用の皮膚外用剤。

(5) 化粧料であることを特徴とする、(3) 又は (4) に記載のメラノサイトのデンドライト伸長抑制用の皮膚外用剤。

#### 発明を実施するための最良の形態

##### (1) 本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤

本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、前記一般式 (1) で表される化合物及び／又はその塩からなる。

前記一般式 (1) において、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  及び  $R_6$  はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を表す。

アルキル基としては、炭素数 1 ~ 4 個のアルキル基であることが好ましく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、n-ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基等が挙げられる。この内、特に好ましくは、メチル基である。

一般式 (1) で表される化合物としては、センタウレイジン (Centaureidin) が好ましく例示できる。

かかる一般式（1）で表される化合物は、そのまま使用することも出来るし、アルカリとともに処理して、塩と為して使用することも出来る。

塩としては、生理的に許容されるものであれば特段の限定は受けず適用でき、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエタノールアミン塩、トリエチルアミン塩等の有機アミン塩類、リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸塩等が好ましく例示できる。特に好ましいものは調製が容易なアルカリ金属塩である。

本発明の皮膚外用剤において、一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩は単独で含有させることもできるし、2種以上を組み合わせて含有させることもできる。

かかる一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩は精製されたものであってもよいが、一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩を有効量含む植物のエキスもしくはその分画物等であってもよい。

このような植物としては、キク科ノコギリソウ属 (*Achillea* sp.) に属する植物、好ましくはキク科セイヨウノコギリソウ (*Achillea millefolium* L.) を用いることができる。一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩の抽出に用いる植物としては、植物体全体であってもよく、一般式（1）で表される化合及び／又はその塩物を含む一部であってもよく、また、これらの加工物であってもよい。例えば、キク科セイヨウノコギリソウの地上部の抽出物を精製分画することにより得ることが出来る。一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩の同定は、X線解析等により行うことができる。

抽出物としては、極性の高い溶剤によって抽出された抽出物が特に好ましく例示できる。極性の高い溶剤としては、ジエチルエーテル、イソブロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、蟻酸メチルなどのエステル類、アセトンやメチルエチルケトン等のケトン類、アセトニトリルなどのニトリル類、1, 3-ブタンジオール、エタノール、

イソプロピルアルコールなどのアルコール類、水などが好ましく例示できる。これらの内では、アルコール類が特に好ましい。なお、上記溶剤は、1種又は2種以上の混合物であってもよい。

抽出は、通常、植物体又はその一部に対して1～10重量倍の溶剤を加え、室温であれば数日間、沸点付近の温度であれば数時間浸漬すればよい。抽出後は、必要に応じて、減圧濃縮などをして溶剤を除去することができる。溶剤除去した抽出物は、酢酸エチルと水などで液液抽出したり、クロロホルム-メタノールなどを溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィー等で精製したりすることにより、前記の一般式(1)で表される化合物を単離することが出来る。

一般式(1)で表される化合物及び/又はその塩の本発明の皮膚外用剤に於ける、好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して、0.001～10重量%であり、更に好ましくは、0.005～5重量%である。これは、少なすぎるとメラノサイトの денドライト伸長抑制効果を発揮しない場合があり、多すぎても効果が頭打ちになり、いたずらに処方の自由度を阻害する場合があるからである。

#### <製造例>

キク科セイヨウノコギリソウの地上部の乾燥物10Kgを細切し、エタノール50Lを加えて、3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧濃縮し、これに1Lの酢酸エチルと水を加え、液液抽出を行い、酢酸エチル相をとり、減圧濃縮し、エキスを得た。残渣をクロロホルムにとかし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、溶出溶媒クロロホルム：メタノール=100：1→70：30で精製し、化合物1を211.5mg得た。この構造はX線解析により決定した。

#### (2) 本発明の皮膚外用剤

本発明の皮膚外用剤は、上記本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤を含有することを特徴とする。本発明に言う、皮膚外用剤とは、皮膚に外用で適用される組成物の総称を意味し、医薬部外品を含む化粧

料、皮膚外用医薬、皮膚外用雑貨等が例示できる。これらの内、特に好みいものは化粧料である。これは、前記本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤が優れた安全性を有しているため、化粧料のように連日、習慣的に使用することができ、その様な使用形態で美白作用をより遺憾なく発揮するためである。

化粧料の剤形としては、特に限定されないが、本発明のデンドライト伸長抑制剤が極性の極めて高い物性を有しているため、クリームや乳液などの乳化剤形のみならず化粧水やエッセンスなどの溶液剤形でも使用できる。

本発明の皮膚外用剤には、前記メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤以外に、通常皮膚外用剤で使用される任意成分を含有することができる。かかる任意成分としては、例えば、スクワラン、流動パラフィン、軽質流動イソパラフィン、重質流動イソパラフィン、マイクロクリスタリンワックス、固体パラフィンなどの炭化水素類、ジメチコン、フェメチコン、シクロメチコン、アモジメチコン、ポリエーテル変性シリコーンなどのシリコーン類、ホホバ油、カルナウバワックス、モクロウ、ミツロウ、ゲイロウ、オレイン酸オクチルドデシル、イソプロピルミリステート、ネオペンチルグリコールジイソステアレート、リンゴ酸ジイソステアレートなどのエステル類、ステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、イソステアリン酸、イソパルミチン酸、ベヘン酸、オレイン酸などの脂肪酸類、ベヘニルアルコール、セタノール、オレイルアルコール、オクタデシルアルコールなどの高級アルコール類、ヒマシ油、椰子油、水添椰子油、椿油、小麦胚芽油、イソステアリン酸トリグリセライド、イソオクタン酸トリグリセライド、オリーブオイル等のトリグリセライド類、1, 3-ブタンジオール、グリセリン、ジグリセリン、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1, 2-ペニタンジオール、1, 2-ヘキシレングリコール、イソブレングリコールなどの多価アルコール類、

ソルビタンセスキオレート、ソルビタンモノオレート、ソルビタントリオレート、ソルビタンセスキステアレート、ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレンステアレート、ポリオキシエチレンオレート、ポリオキシエチレングリセリル脂肪酸エステル、ポリエキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン界面活性剤類、ソジウムラウリルステアレート、ポリオキシエチレンアルキル硫酸塩、スルホコハク酸エステル塩などのアニオン界面活性剤類、4級アルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、アルキルベタイン等の両性界面活性剤類、

結晶セルロースや架橋型メチルポリシロキサン、ポリエチレン粉末、アクリル樹脂粉体等の有機粉体類、タルク、マイカ、セリサイト、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、二酸化チタン、酸化鉄、紺青、群青、チタンマイカ、チタンセリサイト、シリカ等の表面処理されていても良い粉体類、

アクリル酸・メタクリル酸アルキルコポリマー及び／又はその塩、カルボキシビニルポリマー及び／又はその塩、キサンタンガムやヒドロキシプロピルセルロースなどの増粘剤、

レチノール、レチノイン酸、トコフェロール、リボフラビン、ピリドキシン、アスコルビン酸、アスコルビン酸リン酸エステル塩などのビタミンやグリチルリチン酸塩、グリチルレチン、ウルソール酸、オレアノール酸などのテルペン類、エストラジオール、エチニルエストラジオール、エストリオールなどのステロイド類などの有効成分、

フェノキシエタノール、パラベン類、ヒビテングルコネート、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤、ジメチルアミノ安息香酸エステル類、桂皮酸エステル類、ベンゾフェノン類などの紫外線吸収剤などが好ましく例示できる。

勿論、本発明のデンドライト伸長抑制剤と異なる機序の美白剤、例えば、アスコルビン酸やその誘導体、コウジ酸やその誘導体、トラネキサ

ム酸やその誘導体、ハイドロキノン配糖体などを含有することもでき、この様なものを含有した場合においては、少なくとも相加効果は得られるので好ましい。かかるデンドライト伸長抑制剤と異なる機序の美白剤の好ましい含有量は、総量で、皮膚外用剤全量に対して総量で0.01～5重量%である。

本発明の皮膚外用剤の適用症としては、チロシナーゼ阻害剤の効果が充分ではない色素異常症も好適に例示できる。本明細書において「チロシナーゼ阻害剤の効果が充分ではない色素異常症」とは、チロシナーゼ阻害剤（例えば、アルブチンなど）を用いて実施例2に記載の方法などにより試験した場合に、70%以上のパネラーが「色素異常が改善しない」と判断する色素異常症を意味する。

本発明の皮膚外用剤は、前記必須の成分と任意の成分を常法に従って処理することにより、製造することができる。

### 実施例

以下に実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がかかる実施例にのみ限定を受けないことは言うまでもない。

#### ＜実施例1＞

以下に示す方法に従って、ヒトメラノサイトを用いて、デンドライトの伸長抑制作用を調べた。

（試薬類）細胞・基礎培地・増殖添加剤は倉敷紡績（株）より購入した。

（細胞）正常ヒトメラノサイト

（培地）基礎培地（Medium 154S）に下記の試薬を添加したもの。

（試薬）増殖添加剤：ウシ脳下垂体抽出液（BPE）（培地中の最終濃度0.4% v/v）、ウシ胎児血清（FBS）（培地中の最終濃度0.5% v/v）、ヒト組換え型塩基性繊維芽細胞増殖因子（rFGF-B）（培地中の最終濃度3ng/ml）、ハイドロコーチゾン（培地中の最終濃度0.18μg/ml）、インスリン（培地中の最終濃度5μg/ml）、トランスフェリン（培地中の最終濃度5μg/ml）、ホルボール12-ミリスタート13-アセタート（PMA）（培

地中の最終濃度 10 ng/ml)、ヘパリン(培地中の最終濃度 3  $\mu$ g/ml)、PSA 溶液(ペニシリン濃度 50,000 Unit/ml、ストレプトマイシン濃度 50  $\mu$ g/ml、アンフォテリシン B 濃度 12.5  $\mu$ g/ml の混合溶液。培地 500 ml に対して 1 ml 添加。)

(方法)

- ・前記製造例で得たセイヨウノコギリソウエキスおよび化合物 1(センタウレイジン)を、センタウレイジンの濃度として 100  $\mu$ g/ml となるように基礎培地で希釈しサンプル溶液を作製した。なお、コントロールは基礎培地のみの溶液である。
- ・正常ヒトメラノサイトを 48 穴マイクロプレートに播種し(3000 cells/well, 200  $\mu$ l 培地)、37℃で培養した。
- ・24 時間後にサンプル溶液 50  $\mu$ l を添加した。
- ・サンプル添加 24 時間後にデンドライト伸長抑制を観察した。

(結果)

結果を、デンドライトの長さとして、表 1 に示す。コントロールでは増殖因子の添加効果によってデンドライトが伸長しているが、センタウレイジン添加群では伸長が抑制されていることがわかる。

表 1

添加化合物	デンドライトの長さ(μm)
センタウレイジン	26±8
セイヨウノコギリソウエキス	108±21
コントロール	140±29

<実施例 2>

下記に示す処方に従って、本発明の皮膚外用剤である化粧料を作製した。即ち、イ、ロ、ハの成分をそれぞれ 70℃に加熱し、ロをハで中和し、攪拌しながらイを徐々に加えて乳化し、ホモジナイザーで均質化した後、攪拌冷却して乳液を得た。このものの化合物 1 をスクワランに置

## 11

換した比較例1を作製し、通常のメラニン産生抑制用の化粧料では改善しない色黒に悩む人10人1群、計20名を用いて、朝晩2回、連日30日使用の使用テストで色黒の改善度を調べた。改善度は、30日使用後に、スコア5：著しい改善、スコア4：明らかな改善、スコア3：改善、スコア2：やや改善、スコア1：改善せずのスコアで評価してもらった。結果を表2に示す。これより、本発明の皮膚外用剤である化粧料は、優れた美白効果を有することがわかる。

イ

スクワラン	1.0	重量部
ソルビタンセスキステアレート	2	重量部
化合物1	0.05	重量部
ブチルパラベン	0.1	重量部
ロ		
1, 3-ブタンジオール	5	重量部
キサンタンガム	0.1	重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル(C10~30)	0.4	重量部
メチルパラベン	0.1	重量部
水	5.0	重量部
ハ		
水酸化カリウム	0.2	重量部
水	32.05	重量部

表2

サンプル	スコア5	スコア4	スコア3	スコア2	スコア1
実施例2		4	4	2	
比較例1				2	8

&lt;実施例3&gt;

実施例 2 と同様に化合物 1 の量を変えて皮膚外用剤（化粧料）を作製し、10名の同様のパネラーを用い、同様に評価した。この皮膚外用剤においても同様な効果が認められた。

イ

スクワラン	1.0	重量部
ソルビタンセスキステアレート	2	重量部
化合物 1	0.1	重量部
ブチルパラベン	0.1	重量部
ロ		
1, 3-ブタンジオール	5	重量部
キサンタンガム	0.1	重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル(C10~30)	0.4	重量部
メチルパラベン	0.1	重量部
水	5.0	重量部
ハ		
水酸化カリウム	0.2	重量部
水	32.0	重量部

表 3

サンプル	スコア5	スコア4	スコア3	スコア2	スコア1
実施例3		5	4	1	

#### ＜実施例 4＞

下記に示す処方に従って、実施例 2、3 同様に皮膚外用剤（化粧料）を作製し、同様のパネラーを用いて、同様に評価を行った。比較例 2 として、化合物 1 をアルブチンに置換したものを作製し、同様に評価した。結果を表 4 に示す。これより、パネラーにおいてチロシナーゼ阻害剤の美白効果があまり認められないと、その様なパネラーでも本発明のメ

ラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は有効に作用することが認められた。

イ

スクワラン	1.0	重量部
ソルビタンセスキステアレート	2	重量部
化合物1	1	重量部
ブチルパラベン	0.1	重量部
ロ		
1, 3-ブタンジオール	5	重量部
キサンタンガム	0.1	重量部
アクリル酸・メタクリル酸アルキル(C10~30)	0.4	重量部
メチルパラベン	0.1	重量部
水	5.0	重量部
ハ		
水酸化カリウム	0.2	重量部
水	31.1	重量部

表 4

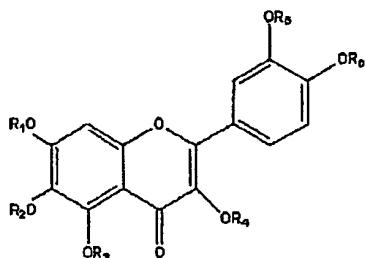
サンプル	スコア5	スコア4	スコア3	スコア2	スコア1
実施例3	1	6	3		
比較例2				3	7

#### 産業上の利用の可能性

本発明によれば、メラノサイトのデンドライトの伸長を抑制し、かかる作用により、通常のチロシナーゼ阻害作用に起因するメラニン產生抑制剤が有効ではない、或いは、あまり効果を奏さない色素異常症の改善に有用な成分を提供することができる。

## 請求の範囲

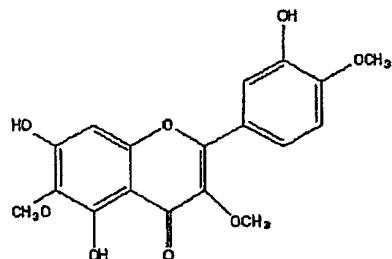
1. 下記一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩からなるメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤。



一般式（1）

（但し、式中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～4個のアルキル基を表す。）

2. 一般式（1）で表される化合物が下記式で表されるセンタウレイジン（Centaureidin）であることを特徴とする、請求項1に記載のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤。



センタウレイジン

3. 請求項1又は2に記載のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤を有効成分として含有する、メラノサイトのデンドライト伸長抑制用の皮膚外用剤。

4. チロシナーゼ阻害剤の効果が充分ではない色素異常の改善用に用いることを特徴とする、請求項3に記載のメラノサイトのデンドライト伸長抑制用の皮膚外用剤。

5. 化粧料であることを特徴とする、請求項3又は4に記載のメラノサイトのデンドライト伸長抑制用の皮膚外用剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/15267

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl' A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl' A61K7/00-035, 32-50, 31/352

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	EP 1147764 A2 (NOF CORP.), 24 October, 2001 (24.10.01), & JP 2002-3363 A & US 2002-16358 A1	1, 3-5 2
Y	JP 10-287544 A (Yakult Honsha Co., Ltd.), 27 October, 1998 (27.10.98), Claim 1; Par. No. [0013]; example 2 (Family: none)	1, 3-5
Y	WO 99/04752 A2 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES, INC.), 04 February, 1999 (04.02.99), Page 2, lines 7 to 11; example 9 & JP 2001-502360 A & EP 948308 A1 & US 2002-65300 A1	1, 3-5

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 February, 2004 (26.02.04)

Date of mailing of the international search report  
16 March, 2004 (16.03.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K7/48

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K7/00-035, 32-50, 31/352

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	EP 1147764 A2 (NOF CORPORATION) 24.10.2001 & JP 2002-3363 A & US 2002-16358 A1	1, 3-5 2
Y	JP 10-287544 A (株式会社ヤクルト本社) 27.10.1998 請求項1、 段落[0013]、実施例2 (ファミーなし)	1, 3-5
Y	WO 99/04752 A2 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER COMPANIES, INC.) 04.02.1999 2頁7-11行、実施例9 & JP 2001-502360 A & EP 948308 A1 & US 2002-65300 A1	1, 3-5

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す  
もの「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日  
以後に公表されたもの「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行  
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する  
文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって  
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論  
の理解のために引用するもの「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明  
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以  
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに  
よって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 02. 2004

国際調査報告の発送日

16. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

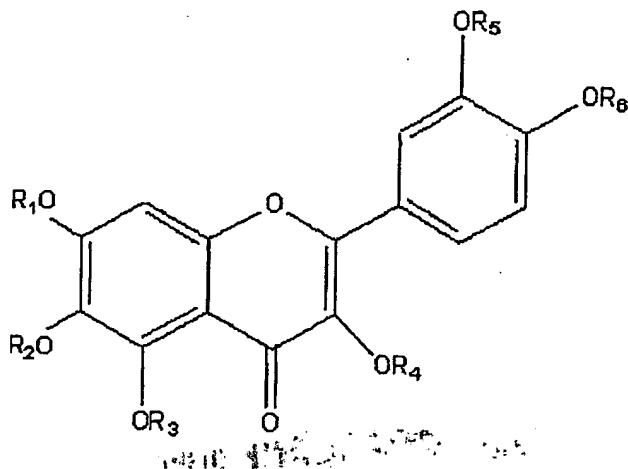
大宅 郁治

4C 8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3402

## 第Ⅲ欄 要約（第1ページの5の続き）

本発明は、下記一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩からなるメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤及びそれを有効成分とする皮膚外用剤である。



一般式（1）（但し、式中R<sub>1</sub>～R<sub>6</sub>はそれぞれ独立に水素原子又は炭素数1～4のアルキル基を表す。）

**THIS PAGE BLANK (USPTO**